

28. Juni 2019

[Dr. Andreas Häckel](#)

## Rare Diseases in der Pneumologie – Seltenem auf der Spur



Foto: Iaremenko/GettyImages

**Einmal mehr bot das internationale Heidelberger Rare-Diseases-Symposium 2019 einen aktuellen Überblick über wichtige seltene Lungenerkrankungen und deren Differenzialdiagnosen. Weiterer Schwerpunkt in diesem Jahr waren seltene Infektionen. (CliniCum pneumo 3/19)**

### Chronische exogen-allergische Alveolitis: Was lässt sich von der IPF lernen?

Die chronische exogenallergische Alveolitis (EAA) ist eine immunologisch bedingte Erkrankung von Lungenparenchym und Bronchien als Reaktion auf eingeatmete Antigene. „Weder die Definition der chronischen EAA noch eine wirksame Therapie sind bislang jedoch ausreichend etabliert“, berichtete Prof. Dr. Michael Kreuter, Zentrum für Interstitielle und Seltene Lungenerkrankungen – Pneumologie und Beatmungsmedizin, Thoraxklinik des Universitätsklinikums Heidelberg, im Rahmen des Heidelberger Rare-Diseases-Symposiums 2019. Allerdings gibt es Hinweise auf den Nutzen einer antifibrotischen Therapie analog zur Situation bei der idiopathischen Lungenfibrose (IPF).

**Diagnosekriterien.** Trotz verschiedener Ansätze in den letzten Jahrzehnten, die EAA eindeutig zu definieren, gibt es hierzu bis heute keinen international akzeptierten Konsens, so Kreuter. Das erklärt zum Teil auch die unterschiedlichen Häufigkeitszahlen der Erkrankung. Ein prospektives indisches Register<sup>1</sup> postuliert bei etwa der Hälfte der gut 1.000 untersuchten Fälle einer interstitiellen Lungenerkrankung eine EAA-Diagnose. Da der Anteil von Patienten mit einer Beschwerdesymptomatik über mehr als 24 Wochen 96 Prozent betrug, dürfte es sich vorwiegend um eine chronische EAA handeln. Die Fälle stammten hierbei schwerpunktmäßig aus urbanen und suburbanen Regionen, was auf den intensiven Gebrauch von Klimaanlage zurückgeführt wird. Prävalenzdaten aus anderen Ländern deuten eher auf Häufigkeiten zwischen fünf und 15 Prozent.

Die hier ebenfalls beobachtete Zunahme dieser Erkrankung könnte durch zunehmend bessere Unterscheidungsmöglichkeiten bedingt sein, vermutet Kreuter. Klare Diagnosekriterien für eine chronische (fibrosierende) EAA sind nachgewiesene Antigen-Exposition, radiologische Mosaikmuster und eine Lymphozytose (>40 Prozent) in der

bronchoalveolären Lavage (BAL), was auch ohne histopathologische Untersuchung eine mehr als 50-prozentige Sicherheit bringt. Uneindeutig sind dagegen Fälle, bei denen sich keine aktuelle Exposition findet, mit radiologischem UIP-Muster, aber fehlender klarer Abgrenzung zur IPF. Von großer Bedeutung ist bei vermuteter EAA der Nachweis einer Fibrosierung. Ist eine solche nachgewiesen, steigt die Mortalität im Vergleich zu Patienten ohne Fibrose dramatisch an.<sup>2</sup>

Auch eine neuere Untersuchung<sup>3</sup> konnte diese Unterschiede hinsichtlich des Krankheitsverlaufs klar bestätigen. Der von der IPF bekannte Mortalitätsanstieg bei einem Abfall der Lungenfunktion von über zehn Prozent konnte in einer brasilianischen Studie<sup>4</sup> auch für die EAA bestätigt werden, so Kreuter. Dennoch hält es Kreuter für essenziell, auf die Verwechslungsgefahr zwischen einer IPF und einer EAA zu achten, zumal die IPF mit einer wesentlich schlechteren Prognose assoziiert ist.<sup>5</sup> Dass die Unterscheidung zwischen beiden Erkrankungen nicht immer einfach ist, zeigt eine weitere Untersuchung<sup>6</sup>, die nach den damals gültigen Kriterien klassifizierte IPF-Fälle mehrfach erneut reevaluiert hat. Dabei ergab sich bei etwa der Hälfte der IPF-Fälle letztendlich eine EAA als Diagnose. Dass dies auch eine klare Identifizierung des zugrunde liegenden Antigens erfordert, belegt die brasilianische Studie ebenfalls. Patienten mit fibrosierender chronischer EAA, bei denen das klar identifizierte Antigen danach weggenommen werden konnte, blieben in ihrem Verlauf mehrheitlich stabil, gelang dies – meist wegen fehlender Identifizierung – nicht, war die Mortalität deutlich höher.

**Therapeutische Optionen.** Die Therapie bei chronischer EAA hat sich, basierend auf alten Resultaten zur Kortikosteroidbehandlung<sup>7</sup> lange Zeit auf die Immunmodulation konzentriert. Die Evidenz dafür steht nach Kreuters Auffassung jedoch immer noch „auf sehr wackligen Beinen“. Eine aktuellere Studie<sup>8</sup> attestierte dieser Strategie – zumeist mit Kortikosteroiden plus Mycophenolat-Mofetil oder Azathioprin – bei fibrosierender EAA immerhin eine über elf Monate konstant bleibende FVC und eine geringe Verbesserung der Diffusionskapazität. „Wenn wir immunmodulatorisch behandeln, sollten wir das mit einer Kombinationstherapie tun“, so Kreuter unter Verweis auf eine weitere brasilianische Untersuchung<sup>9</sup>, in der sich Mono- und Kombitherapie zwar ähnlich wirksam zeigten, die Monotherapie aber mit deutlich mehr Nebenwirkungen assoziiert war.

Während beim inflammatorischen Typ mit Lymphozytose oder Milchglas-Muster eher früher mit einer Immunmodulation begonnen werden sollte, kann diese bei reiner Fibrosierung versucht, sollte bei fehlendem Nutzen aber auch definitiv abgesetzt werden<sup>10</sup>. Aber auch die bei IPF etablierte antifibrotische Therapie kann bei der EAA hilfreich sein, erste Studiendaten hierzu werden demnächst erwartet. Indizien dafür bieten laut Kreuter auch verschiedene, beiden Erkrankungen gemeinsame pathophysiologische Veränderungen wie genetische Polymorphismen (MUC 5 B, TOLLIP) und Telomerverkürzungen.

## Sarkoidose: kardiale Beteiligung oftmals übersehen

Eine mögliche kardiale Beteiligung wird bei der Sarkoidose oft übersehen, obwohl sie seit mehreren Jahrzehnten bekannt ist.<sup>11</sup> Doch bergen kardiale Komplikationen und vor allem der plötzliche Herztod die größten Risiken dieser Multisystemerkrankung. Moderne Diagnostik und Therapie des Herzbefalls erfordern daher eine interdisziplinäre Kooperation. Kardiale Symptome wie Rhythmusstörungen, pathologische Befunde im Langzeit-EKG bei oft unauffälliger Koronarangiografie, aber auch Synkopen oder Präsynkopen sollten insbesondere bei jüngeren Patienten mit einer anamnestisch bekannten Sarkoidose den Verdacht auf einen Herzbefall lenken, berichtete Prof. Dr. Detlef Kirsten, vormals Lungen-Clinic Großhansdorf. Kirsten wurde 1977 bei seinem ersten Patienten mit Herzsarkoidose und massiven Extrasystolen bei normalem Echo und Herzkatheter hellhörig, als anamnestisch eine Sarkoidose ermittelt wurde.

Dank einer probatorischen Kortisontherapie war der Patient binnen vier Wochen beschwerdefrei, und nach einem halben Jahr war die Extrasystolie verschwunden. Mit zunehmendem Bewusstsein für eine mögliche Herzbeteiligung mehrten sich dann die Hinweise, dass es sich dabei nicht um ein seltenes Phänomen handelt. So ergab eine Analyse der Daten von mehr als 1.200 Sarkoidose-Patienten bei 15 Prozent eine im Vergleich zur reinen Lungen-Sarkoidose deutliche Herzvergrößerung oder EKG-Auffälligkeiten. Dies betraf vor allem ältere, symptomatische Patienten mit Luftnot, Thoraxschmerzen, Rhythmusstörungen und teilweise kardialer Dekompensation, so Kirsten. Autopsiebefunde belegten bei Sarkoidose-Patienten sogar eine – oft nichtsymptomatische – Herzbeteiligung in fast 80 Prozent der Fälle.

Auch bei Sarkoidose mit normaler Lungenfunktion ist diese „nicht das Maß der Dinge bei kardialen Befall“, warnte Kirsten. Zudem sind oft auch andere Organe wie Milz, Leber, Haut oder Augen betroffen. „Eine isolierte Sarkoidose des Herzens kann es eigentlich gar nicht geben“, ist Kirsten überzeugt. Die allerdings nicht immer treffsichere Myokardbiopsie, untermauert durch MRT und PET, sichert meist die Diagnose. Schon bei Verdacht auf eine Herzbeteiligung sollte hier immer und mit den gleichen Medikamenten wie bei der Lungen-Sarkoidose behandelt werden, in der Regel aber mit höherer Anfangsdosierung. Unterstützend sollte an einen Defibrillator, eine Schrittmachertherapie sowie in letzter Konsequenz an eine Herztransplantation gedacht werden. Standardtherapie ist zunächst die Gabe von Kortikosteroiden über etwa zwei Jahre, unter Umständen kombiniert mit Methotrexat oder Azathioprin. Dass die Häufigkeit sowohl primärer als auch sekundärer inflammatorischer Kardiomyopathien deutlich zugenommen habe, ist die Erfahrung des Kardiologen Prof. Dr. Benjamin Meder, Universitätsklinik Heidelberg.

Eine Spezialambulanz, das ICH-Institut für Kardiomyopathien, geht daher jetzt in Kooperation mit der Heidelberger Thoraxklinik vermehrt auch Verdachtsfällen auf Herz-Sarkoidose nach. Das interdisziplinäre Netzwerk setzt dabei auf Familienanamnese und Stammbäume für jeden Patienten, hochfrequente MRTs, Myokardbiopsien, Phänotypisierung, genetische Marker sowie die Risikostratifizierung. Die kardiale Sarkoidose ist nach Meders Erfahrung nur selten klinisch apparent, und die Myokardbiopsie ist zwar beweisend, hat aber bei der Granulomsuche auch nur eine Trefferquote von maximal 40 bis 50 Prozent. Leitlinien unter anderem der Herzrhythmus-Gesellschaft<sup>12</sup> betonen jedoch, dass bei klinisch-histologisch belegter extrakardialer Sarkoidose und zusätzlichen Kriterien oft auch eine Herz-Sarkoidose vorliegt.

„Wenn sich in Biopsien eines Haut- oder Lungenherdes eine Sarkoidose findet und Sie „major signs“ wie eine Herzinsuffizienz finden, können Sie relativ sicher sein“, so Meder. Hier können PET oder MRT die Diagnose als Bestandteil eines multimodalen Ansatzes mit höherer Sensitivität und Spezifität sichern helfen.<sup>13</sup> So ist ein diffuses „late Gadolinium enhancement“ (LGE) im MRT<sup>14</sup> oft ebenso richtungweisend wie typische Fibrosemuster sowie eine septale Ausdünnung. Letztere findet sich auch im Typ1-ECKG. Bei symptomatischen – und für Meder auch bei asymptomatischen – Patienten sind auch für ihn Kortikosteroide „therapeutisch das absolute Muss“.

Hinweise auf die zusätzliche Notwendigkeit von Methotrexat oder Azathioprin kann auch die Höhe bzw. Dynamik des Troponins I (TnI) geben. Im Rahmen der Risikostratifizierung wird zudem über weitere kardiale Maßnahmen entschieden. Patienten mit AV-Block bekommen gleich einen ICD, liegt kein AV-Block vor, „geben wir den Patienten eine ‚life vest‘, einen tragbaren Defibrillator, der keinen Bradykardie-, aber einen Tachykardieschutz hat.“ Meders Fazit: „Die kardiale Sarkoidose ist selten, aber wir als Kardiologen schauen jetzt häufiger danach und sind immer wieder überrascht, wo doch eine Sarkoidose dahintersteckt.“

## Höhenlungenödem: überhöhten Druck der Lungenarterien rasch senken

Mit der Zunahme des Tourismus auch in abgelegenen Gegenden und gleichzeitig oft bestehender Zeitknappheit wird die, früher den versierten Bergsteigern vorbehaltene, Anpassung an große Höhen auch Normalverbrauchern zum – meist lösbaren – Problem. Prinzipiell ist in der Regel eine Hypoxie mit inhomogener pulmonaler Vasokonstriktion, meist durch zu schnellen Aufstieg bzw. Transport in Höhen von 3.000 bis 4.000 Metern über dem Meeresspiegel, die Hauptursache eines Höhenlungenödems. Unbehandelt ist dessen Prognose sehr ungünstig, so Prof. Dr. Peter Bärtsch, Zürich. Das Höhenlungenödem tritt in den europäischen Alpen etwa bei einem von 1.000 Personen auf und im Everest-Basislager, einem häufigen Trekkingziel, doppelt so häufig. Es kann sich, selbst bei trainierten Alpinisten, relativ schnell entwickeln.

Meist geht dem Höhenlungenödem die akute Bergkrankheit mit akuter Dyspnoe, Husten und Leistungsverlust voraus. Bereits bei diesen nicht immer leicht erkennbaren Anzeichen sollten Betroffene – solange sie noch dazu eigenständig in der Lage sind – in tiefer gelegene Regionen absteigen, empfiehlt Bärtsch. Andernfalls schreiten die Symptome über Orthopnoe, Rasseln und blutigen Auswurf rasch voran, die Handlungsfähigkeit wird rasch eingeschränkt, und es kann sich in der Folge zusätzlich ein Höhenhirnödem mit Ataxie und Bewusstseinsstrübung entwickeln. Die Mortalität steigt damit dramatisch an. Werden Betroffene bei bereits bestehendem Höhenlungenödem rasch durch die Bergrettung ins Tal geflogen, ist der Zustand jedoch in der Regel bei entsprechender Behandlung komplett reversibel, wie Bärtsch an Fallbeispielen erläuterte.

Problematisch wird es jedoch in abgelegenen außereuropäischen Regionen, wo schon die Topografie die Rettung verhindern kann. Pathophysiologisch geht ein deutlich erhöhter systolischer Lungenarteriendruck von über 40mmHg dem Höhenlungenödem voraus, wie Messungen auf über 4.500 Meter Meereshöhe im Höhenlabor der Capanna Margherita am Monte Rosa ergeben haben.<sup>15</sup> Besonders gefährdet durch einen verringerten Sauerstoffpartialdruck sind Personen mit einem anamnestischen Höhenlungenödem, deren Pulmonalzirkulation exzessiv auf die Hypoxie reagiert<sup>16</sup>, so Bärtsch. Der kapilläre Flüssigkeitsaustritt in der Lunge kommt durch eine inhomogene Vasokonstriktion zustande, wie sich in CT- und MRT-Messungen<sup>17</sup> sowie in einer fleckförmigen Verteilung im Röntgenthorax<sup>18</sup> zeigen ließ.

Als weitere pathophysiologische Faktoren werden laut Bärtsch eine geringe lymphatische Clearance<sup>19</sup> sowie eine abnorme Rückresorption von Natrium über alveoläre Natriumkanäle<sup>20</sup> diskutiert. In der Perfusionsszintigrafie fand sich die größte Perfusion im Ödembereich<sup>21</sup>, nach Gabe des Vasodilatators NO kam es zu einem Shift in ödemfreie Bereiche. Präventiv sind ein langsamer Aufstieg und – ab Höhen von 2.000 Metern – eine Steigerung der Schlafhöhe um maximal 350 Meter pro Tag sinnvoll, so Bärtsch. Eine medikamentöse Alternative<sup>22</sup> ist die Senkung des PA-Drucks mit retardiertem Nifedipin (2x 30mg), Tadalafil (2x 10mg) oder Dexamethason (2x 8mg) als Reservemedikation. Bei bereits bestehendem Höhenlungenödem gilt es primär, den PA-Druck zu senken und die Sauerstoffversorgung durch schnellstmöglichen Transport in tiefere Regionen, einen Überdrucksack oder Flaschensauerstoff zu verbessern.

Retardiertes Nifedipin sollte mit 20mg alle sechs Stunden hierbei höher dosiert werden, Dexamethason wirkt hier nicht rasch genug, so Bärtsch. Tritt ein Höhenlungenödem trotz guter Akklimatisation oder bereits in Höhen unter 2.500 bis 3.000 Meter auf oder bessert sich ein solches unter Therapie nicht ausreichend, sollte an Lungenembolien gedacht werden. Auch Anomalien der Pulmonalzirkulation, bedingt etwa durch eine familiäre pulmonale Hypertonie oder nach Einnahme von Appetitzüglern, sind mögliche Ursachen.

## Lymphangiomeiomyomatose: mTOR-Hemmung ist erfolgversprechend

Die Lymphangiomeiomyomatose (LAM) ist eine zystische Erkrankung, die stets beide Lungenflügel betrifft, ihren Ursprung allerdings extrapulmonal hat. Dank der Aufklärung des zugrunde liegenden Gendefekts konnte inzwischen mit der mTOR-Hemmung eine kausale Therapiestrategie entwickelt werden, was die Prognose der – fast ausschließlich weiblichen – Patienten günstig beeinflusst hat. Die LAM existiert in zwei Formen, wie Prof. Dr. Hubert Wirtz, Universitätsklinik Leipzig, berichtete: in der sporadischen LAM (SLAM) mit einer Häufigkeit von weniger als fünf pro Million Einwohner, entsprechend maximal 400 Betroffenen in Deutschland. Ihr liegt eine nicht vererbare spontane Mosaik-Mutation des TSC2Gens zugrunde, bei der beide Allele („double hit“) in mutierter Form vorliegen, sodass das TSC2-Genprodukt nicht gebildet wird.

Neben den Zysten und in der Lunge oft einem Chylothorax, einer fettgefüllten Höhle als dominierende Phänomene finden sich bei etwa der Hälfte ein Pneumothorax, der meist rezidiert, sowie renale Angiomyolipome. Im Gegensatz dazu ist die mit der tuberösen Sklerose assoziierte, autosomal dominant vererbare TSCLAM häufiger (40 bis 80 pro Million Einwohner); auch diese Form betrifft überwiegend Frauen. Sie ist weniger durch Lungenbeteiligung als vorwiegend durch Hauterscheinungen, ZNSBeteiligung und renale Angiomyolipome charakterisiert. Bei der TSCLAM sind die TSCGene aller Körperzellen mutiert, davon zu 20 Prozent auch TSC1. Häufigste Symptome der SLAM sind eingeschränkte Leistungsfähigkeit, Dyspnoe sowie ziehende Thoraxschmerzen. Die bei der SLAM ursächlichen Mosaikmutationen bilden sich primär bei prädisponierten Zellen in kleinen Lymphgefäßen, insbesondere Niere und Uterus werden als Ursprungsort verdächtigt.

Die Mutation beschleunigt Wachstum und Proliferation mit Clusterbildung der Zellen, die dann über den Ductus thoracicus ins Blut und dann in die Alveolarkapillaren beider Lungenflügel gelangen, wo sie bei dem frustranen Versuch, Lymphgefäße auszubilden, Zysten bilden.<sup>23</sup> „Sie werden kein Bild finden, wo die Zysten nur auf einer Lungenseite sind“, so Wirtz. Die Prognose der meist im Alter um die 40 Jahre diagnostizierten SLAM ist zwar mit einem medianen Überleben von bis zu 30 Jahren relativ günstig, doch ist unbehandelt von einem jährlichen FEV<sub>1</sub>-Verlust von mindestens drei Prozent auszugehen.

Eine definitive SLAM-Diagnose basiert primär auf einem beidseitigen HRCT der Lunge sowie mindestens einem von

sieben weiteren Kriterien:

TSC in Anamnese

Angiomyolipom in Niere oder Bauchraum

erhöhte Konzentrationen des SLAM-spezifischen SerumBiomarkers VEGFD (>800pg/ml)

chylöser Erguss

Lymphangiomeiomyom

LAM-Zellen im Erguss oder Chylothorax

positive transbronchiale Biopsie (als letzte Maßnahme).

Wichtige Allgemeinmaßnahmen bei der SLAM umfassen die Verhinderung von Schwangerschaft, hormoneller Antikonzeption oder postmenopausaler Östrogengabe, da Östrogen die LAM-Zellen stimuliert. Eine Pleurodese kann bei Pneumothorax hilfreich sein, auch Embolisierung großer Angiolipome sowie – als Ultima Ratio – eine Lungentransplantation, die aber mögliche Rezidive nicht ausschließt. Mit der Erkenntnis<sup>24</sup>, dass die TSC-Genprodukte, die Proteine Tuberin und Hamartin, den mTOR-Komplex als wichtige zelluläre Signalschaltstelle regulieren, hat sich die spezifische Gabe des mTOR-Hemmers Rapamycin/Sirolimus in einer Studie<sup>25</sup> als wirksame Maßnahme zur Stabilisierung der Lungenfunktion herausgestellt.

Aber „Rapamycin wirkt nur, solange es genommen wird, man muss es wahrscheinlich lebenslang, möglicherweise aber auch nur bis zur Menopause nehmen“, so Wirtz einschränkend. Da keine Dosisabhängigkeit der Wirkung auf die Lungenfunktion gefunden wurde<sup>26</sup>, empfiehlt Wirtz, die Therapie einschleichend mit 0,5mg zu beginnen und bis auf 1–2mg zu steigern. Für Antiöstrogene und Doxycyclin bestehe keine Evidenz, dagegen werden derzeit Inhibitoren der mTOR-gesteuerten Autophagie wie Chloroquin, Hydroxychloroquin oder Resveratrol als mögliche Optionen untersucht. Eine gelegentlich diskutierte erhöhte Pneumothorax-Gefahr durch Flugreisen<sup>27</sup> hält Wirtz absolut betrachtet für gering.

## Tropenkrankheiten und Lunge: exotische Infektionen rücken auch Europa näher

Mit der Zunahme weltweiter Migrationsbewegungen sowie einem immer globaler ausgerichteten Tourismus rücken inzwischen auch tropische Infektionskrankheiten in das Blickfeld des Pneumologen. Hierzu zählen neben der relativ bekannten Schistosomiasis und der Echinokokkose auch seltenere Erkrankungen wie die Strongyloidose, die Paragonimiasis oder die Toxocariasis. Einen Überblick über pneumologische Manifestationen einiger dieser Erkrankungen und wichtige Differenzialdiagnosen gab der Tropenmediziner Prof. Dr. Thomas Junghanns, Universitätsklinik Heidelberg.

Die **tropische pulmonale Eosinophilie** führt unbehandelt zur pulmonalen Hypertonie, zum Cor pulmonale – und endet letztlich tödlich. Auf den ersten Blick erscheinen Betroffene in der pneumologischen Praxis als Asthmapatienten, so Junghanns. Man findet hohe Eosinophilie und hohes IgE, aber keinen Nachweis von Mikrofilarien im Blut. Ursache ist eine hohe Hyperreagibilität mit einer fulminanten immunologischen Antwort bei einer Subgruppe von Patienten. Hier werden Mikrofilarien im Blutstrom abgefangen und es kommt zu chronisch-inflammatorischen Veränderungen mit Fibrose und dem Cor pulmonale. „Wenn Sie Asthmapatienten aus tropischen Ländern haben mit hoher Eosinophilie und hohen IgE-Spiegeln, suchen und finden Sie in den meisten Fällen Filarien-Antikörper“, so Junghanns. Die Erkrankung spricht vor allem bei frühzeitigem Beginn sehr gut auf Diethylcarbamazin an.

Die **Bilharziose** wird überwiegend beim Baden oder Wäschewaschen durch kontaminiertes Wasser übertragen. Zerkarien dringen durch die Haut ein, entwickeln sich im Urogenitalsystem oder im Gastrointestinaltrakt zu adulten Schistosomen mit unterschiedlichen Krankheitsbildern der Schistosomiasis. Akut kann es auch wenige Wochen nach der Infektion zum Katayama-Fieber, einer Immunkomplexkrankheit mit Lungensymptomatik, kommen. Bei einer Pneumonie mit hohem Fieber ist dann oft bereits eine hohe Eosinophilie, aber eventuell sind noch keine Antikörper und auch keine Parasiten nachweisbar. Gerade bei Touristen aus tropischen Ländern ist dies eine zunehmend bedeutsame Erkrankung, so Junghanns. Bekannt sind die gastrointestinale Form mit Hepatosplenomegalie sowie die urogenitale Form mit schweren Nierenveränderungen wie Hydronephrosen. Hier finden sich Erreger in Stuhl und Urin. Eine etwa bei westafrikanischen Migranten in Italien gefundene<sup>28</sup> noduläre Schistosomiasis in der Lunge erfordert, diese von einem

Malignom abzugrenzen.

**Paragonimiasis.** Relativ selten wird in Deutschland die Paragonimiasis beobachtet, die hauptsächlich in Südostasien (Korea, Kambodscha, Vietnam, Thailand) vorkommt. Hauptsächlicher Übertragungsmechanismus ist der Verzehr nicht ausreichend gekochter Flusskrebse. Klinisch finden sich kavernöse Veränderungen mit Hämoptysen<sup>29</sup>, mögliche Differenzialdiagnosen sind auch hier Tumoren oder Tuberkulose.

**Strongyloidose.** Diese häufig übersehene Infektion ist in Südostasien, aber auch in der afrikanischen Subsahara-Region enorm verbreitet, auch bei Touristen, so Junghanns. *Strongyloides* verursacht vorwiegend gastrointestinale Symptome wie Diarrhoe sowie Hauterscheinungen und verbleibt lebenslang im Körper mittels eines Autoinfektionszyklus. Besonders problematisch ist hier eine Immunsuppression, die zu einem Hyperinfektionssyndrom mit einer Letalität von über 50 Prozent führt. Die Lunge ist dabei einer der wesentlichen Manifestationsorte mit interstitiellen Pneumonien. Auch der **Hakenwurm** (*Ascaris sp.*; *Ancylostoma duodenale*; *Necator americanus*) kann einen Lungenzyklus durchmachen mit Löffler-Syndrom und passageren Infiltraten.

**Zystische Echinokokkose.** Große Probleme bereitet auch die zystische Echinokokkose mit ihren vielfältigen Erscheinungsformen. Diese Infektion ist mittlerweile auch ein Schwerpunkt des Zentrums für Klinische Tropenmedizin in Heidelberg, in dem interdisziplinär bundesweit komplexe Echinokokkose-Fälle bearbeitet werden.<sup>30</sup> Die zystische Echinokokkose kann insbesondere dann problematisch werden, wenn es durch fehlerhafte Interventionen zu disseminierten Echinokokkosen kommt. Der Infektionsweg verläuft über schlecht kontrolliertes Fleisch mit Echinokokkuszysten, die sich nach dessen Verfütterung an Hunde über Ausscheidung weiter auf Schafe, Rinder und schließlich auf den Menschen übertragen.

Charakteristisch für diese, mittlerweile nicht mehr auf die Tropen limitierte Erkrankung ist lange klinische Latenz der anfangs harmlosen Zysten über unspezifische Symptome bis hin zu spezifischen Symptomen. Das führt zusammen mit diagnostischen Problemen der frühen Stadien dazu, dass mit der Resektion der Zysten in der Regel erst spät begonnen werden kann. Für die Charakterisierung des Inhalts von Lungenzysten und das Staging „brauchen Sie das MRT“, betonte Junghanns. Unzuverlässig ist hier die Serologie, da sie speziell im Randbereich alter Zysten oft zu falsch negativen Ergebnissen führt. Therapeutisch wird zwischen komplizierten und unkomplizierten Zysten differenziert.

Späte Lungenzysten im Stadium CE 4 und CE 5, die komplett verkalkt und solid sind, müssen nicht entfernt werden.<sup>31</sup> Die einzige spezifische medikamentöse Option, Albendazol, erfordert jedoch lange Behandlungszeiten bis zu neun Monaten, was die Gefahr der Ruptur birgt. „An der Lunge bildet sich keine stabile Perizyste aus“, so Junghanns, weshalb Albendazol nur in interdisziplinärer Entscheidung erwogen werden sollte. In der Regel werde man eher davon abraten, so der Tropenmediziner.

Gleiches gilt für die perkutane Sterilisierung wegen der Gefahr durch mögliche Fisteln. Bei operativer Entfernung dürfen Pleura und Peritoneum keinesfalls mit Hydatidenflüssigkeit kontaminiert werden, und bronchiale sowie biliäre Fisteln müssen zuvor sicher ausgeschlossen werden. Die Endozystektomie erfordert zusätzlich zur sicheren Identifizierung von Fisteln außerdem die anschließende Sterilisierung der residuellen Kavität. An die Prozedur sollte sich zudem eine Nachbeobachtung des Areals über bis zu zehn Jahre anschließen, um eine sekundäre Echinokokkose sicher auszuschließen, so Junghanns.

„Seltenes im Fokus“, 7. Heidelberger Rare-Diseases-Symposium, Heidelberg, 13.4.19

#### Referenzen:

- 1 Singh D et al., *ARJCCM* 2017;
- 2 Vourlekis JS et al., *Am J Med* 2004;
- 3 Chung J et al., *Eur Radiol* 2017;
- 4 Gimenez A et al., *Thorax* 2018;
- 5 Mooney J et al., *Chest* 2013;
- 6 Morell F et al., *Lancet Respir Med* 2013;

- 7 Kokkarinen JI et al., *Am Rev Respir Dis* 1992;
- 8 Morisset J et al., *Chest* 2017;
- 9 Adegunsoye A et al., *ERJ Open Res* 2017;
- 10 Salisbury M et al., *AJRCCM* 2017;
- 11 Kirsten D et al., *Prax Klin Pneumol* 1984;
- 12 Bois J, *Cardiol Clin* 2016;
- 13 Tezuka D et al., *J Cardiac Failure* 2015;
- 14 Hulten E, *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;
- 15 Grünig E, *J Am Coll Cardiol* 2000;
- 16 Bärtsch P, *N Engl J Med* 1991;
- 17 Hopkins SR, *AJRCCM* 2005;
- 18 Dehnert C, *AJRCCM* 2006;
- 19 Carter EA et al., *Aviat Space Environ Med* 2014;
- 20 Opatz O, Gunga HC, *Academic Press, Elsevier* 2015;
- 21 Scherrer U, *N Engl J Med* 1996;
- 22 Maggiorini M et al., *Ann Int Med* 2006;
- 23 Henske P & McCormack F, *JCI* 2012;
- 24 Wirtz S, *Zentrbl Chir* 2013;
- 25 McCormack F et al., *NEJM* 2011;
- 26 Bee J et al., *Thorax* 2018;
- 27 Taveira-DaSilva AM et al., *Chest* 2009;
- 28 Gobbi F et al., *Lancet Infect Dis* 2017;
- 29 Uk K et al., *Korean J Parasitol* 2011;
- 30 Stojkovic M et al., *Curr Opin Infect Dis* 2018;
- 31 Stojkovic M et al., *PLOS* 2016

[Cor pulmonale](#) [exogen allergische Alveolitis Heidelberg](#) [Höhenlungenödem](#) [IPF](#) [LAM](#) [exotische Infektionen](#) [pulmonale Eosinophilie](#) [Rare Diseases](#) [S-LAM](#) [Sarkoidose](#)